

**AIVOINFARKTIN UUSIUTUMISTA JA MUITA KARDIOVASKULAARISIA
PÄÄTETAPAHTUMIA ENNUSTAVAT TEKIJÄT POTILAILLA,
JOILLA EPÄILLÄÄN SYDÄNPERÄISTÄ AIVOVERENKIERTOHÄIRIÖTÄ**

Ida Paust
Opinnäytetutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketiede / Kliininen neurologia ja kliininen radiologia
Syyskuu 2013

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

PAUST, IDA AP.: Aivoinfarktin uusiutumista ja muita kardiovaskulaarisia päätetapahtumia ennustavat tekijät potilailla, joilla epäillään sydänperäistä aivoverenkiertohäiriötä

Opinnäytetutkielma, 32 sivua

Tutkielman ohjaajat: LT Petri Sipola ja professori Pekka Jäkälä

Syyskuu 2013

Asiasanat: aivoverenkiertohäiriö, aivohalvaus, TIA, päätetapahtuma

Aivoverenkiertohäiriöiden aiheuttamat kuolemat ovat yleisiä niin kansallisesti kuin kansainvälisestikin. Yleisesti aivoverenkiertohäiriöt jaetaan neljään luokkaan, joita ovat aivoinfarkti, lukinkalvonalainen vuoto, aivoverenvuoto ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, joka ei aiheuta pysyviä neurologisia häiriöitä tai kudonsvaurioita (TIA). Näistä aivoinfarktia, lukinkalvon alaista verenvuotoa ja aivoverenvuotoa kutsutaan yhteisnimellä aivohalvaus. Ne aiheuttavat yleensä pitkäaikaisia neurologisia häiriöitä sekä kudonsvaurioita.

Tavallisimmat iskeemiseen aivoinfarktiin johtavat etiologiset syyt ovat suurten suonten, kuten kaulasuonten, ahtautuminen tai tukkeutuminen, kallonsisäisten pienten suonten tauti sekä sydänperäinen embolia. Muita harvinaisempia etiologisia syitä ovat muun muassa kaulavaltimon dissekaatio tai kaulansisäisen valtimon dissekaatio ja erinäiset harvinaiset syyt.

Ensimmäiseen aivoverenkiertohäiriöön johtavia riskitekijöitä on tutkittu runsaasti. Yleisesti aivoverenkiertohäiriöiden merkittävimmät riskitekijät ovat verenpainetauti, sydänsairaudet, kohonnut veren kolesterolipitoisuus, diabetes ja tupakointi. Muita riskitekijöitä ovat ylipaino, runsas alkoholin käyttö ja vähäinen liikunta. Myös TIA-kohtausta ja aikaisempaa aivoinfarktia pidetään merkittävänä riskitekijänä, ja TIA-kohtaus varoittaa usein potilasta mahdollisesta tulevasta aivoinfarktista.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa sellaisia riskitekijöitä, jotka lisäävät aivoverenkiertohäiriötä seuraavien päätetapahtumien mahdollisuutta 3,5 vuoden seuranta-aikana. Tutkimuspopulaatio jaettiin kahteen sillä perusteella, käyttikö potilas verenohennuslääke varfariinia kotiutuessaan hoitajaksolta vai ei.

Aineisto analysoitiin SPSS-ohjelmalla (IBM SPSS Statistics 19.0). Aineiston analysointiin käytettiin binääristä logistista regressioanalyysiä. Varfariinia käyttävien potilaiden joukossa ei havaittu tilastollista merkitsevyyttä minkään riskitekijän osalta: miessukupuoli ($p = 0,218$), tupakointi ($p = 0,714$), ylipaino ($p = 0,269$), kohonnut C-reaktiivinen proteiini eli CRP ($p = 0,633$) ja suurentunut sydämen vasen eteiskorvake eli LAA (left atrial appendage) ($p = 0,645$). Varfariinia käyttämättömien joukossa havaittiin tilastollisesti merkitsevä tulos kohonneen CRP:n osalta ($p = 0,020$). Tässä joukossa myös miessukupuoli ($p = 0,114$), tupakointi ($p = 0,123$) tai aiempi tupakointi ($p = 0,116$) saivat lähellä raja-arvoa olevan tuloksen. Suurentuneella LAA:lla ($p = 0,205$) sekä ylipainolla ($p = 0,663$) ei havaittu tässäkään ryhmässä tilastollisesti merkitsevää yhteyttä uusiutuneeseen

aivoverenkiertohäiriöön. Koko populaatiossa tehdyssä testissä lähelle tilastollisen merkittävyyden raja-arvoa pääsivät tupakointi ($p = 0,075$), aiempi tupakointi ($p = 0,086$) sekä kohonnut CRP ($p = 0,104$). Suurentuneella LAA:lla ei havaittu tässäkään joukossa tilastollista merkitsevyyttä ($p = 0,192$) ja ylipainolla ($p = 0,686$) sekä miessukupuolella ($p = 0,663$) ei havaittu minkään näköistä yhteyttä uuteen aivoverenkiertohäiriöön.

Tässä tutkimuksessa ei löydetty uusia riskitekijöitä, jotka lisääisivät tilastollisesti merkitsevästi sairastumista uuteen aivoverenkiertohäiriöön. Sen sijaan kohonneen C-reaktiivisen proteiinin merkitys varfariinia käyttämättömien potilaiden joukossa nousi tilastollisesti merkitseväksi tekijäksi. Kohonneen CRP:n merkitystä olisi syytä tutkia lisää.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine

PAUST, IDA AP.: The risk factors that predict recurrent ischemic stroke and other cardiovascular events among patients who are suspected to have cardiac stroke

Thesis, 32 pages

Tutors: M.D. Ph.D. Petri Sipola and professor Pekka Jäkälä

September 2013

Keywords: cerebrovascular accident, stroke, TIA, ischemic attack, terminal occasion

Deaths caused by cerebrovascular accident are common nationally as well as internationally. In general cerebrovascular accidents are divided in four categories which are cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage, intracranial hemorrhage and transient ischemic attack, TIA. The cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage and intracranial hemorrhage are called stroke and inducing generally long-lasting neurological dysfunction via tissue injuries. TIA does not cause any long-lasting neurological dysfunctions or tissue injuries.

The most common ischemic stroke etiologies are occlusions in carotid or vertebral arteries also known as large artery atherosclerosis, small vessel disease and cardiogenic embolism. There are also other etiological reasons including carotid artery dissection, intracranial artery dissection and rare or unknown reasons known as cryptogenic stroke.

Risk factors of stroke or TIA have been widely studied. In general the most significant risk factors are arterial hypertension, heart diseases, hypercholesterolemia, diabetes, cigarette smoking, obesity, increased alcohol intake and low amount of physical exercise. TIA and earlier brain infarct are considered as a significant risk factor and they commonly predict a recurrent stroke.

We studied the risk factors that increase the possibility to have a new cardiovascular event or death after the acute ischemic stroke in patients with suspected cardioembolic etiology, during the 3.5 year follow-up time. The study population was divided in to two groups depending whether they were using warfarin medication or not during dehospitalization.

Data was entered to SPSS database IBM SPSS Statistics 19.0. Binary logistic analyze was used to analyze the data. In the warfarin group, any of the chosen risk factors, gave statistically significant result: man gender ($p = 0,218$), smoking ($p = 0,714$), obesity ($p = 0,269$), increased C-reactive protein also known as CRP ($p = 0,633$), widen left atrial appendage also known as LAA ($p = 0,645$). In the no-warfarin group the increased CRP was noticed to have statistically significant result as $p = 0,020$. In this group also man gender ($p = 0,114$), smoking ($p = 0,123$) and earlier smoking ($p = 0,116$) resulted near the boundary value. Widen LAA ($p = 0,205$) and obesity ($p = 0,663$) did not have any statistically significant association to recurrent stroke in this group either. In the test made with the whole population near the boundary value reached smoking ($p = 0,075$), earlier smoking ($p = 0,086$) and increased CRP ($p = 0,104$). Widen LAA ($p = 0,192$) did not

show statistical significance in this group either and both obesity ($p = 0,686$) and man gender ($p = 0,663$) did not have any association as a risk factor for recurrent stroke.

New statistically significant risk factors, which would increase the risk for a new stroke, were not found in this study. However, increased C-reactive protein occurred to be statistically significant risk factor among the patients without warfarin medication. For further study it would be interesting to find out more about the clinical relevance of increased C-reactive protein.

Sisällys

1. JOHDANTO.....	7
2. AIVOVERENKIERTOHÄIRIÖT JA PÄÄTETAPAHTUMAT	9
2.1. Aivoverenkiertohäiriöt.....	9
2.1.1. Yleistä	9
2.1.2. Etiologia.....	10
2.1.3. Riskitekijät	11
2.1.4. Oireet	12
2.2. Emboliset päätetapahtumat	12
2.2.1. Sydämen vasemman eteiskorvakkeen anatomia sekä embolian syntymekanismi ..	12
2.2.2. Systeeminen embolinen infarkti.....	14
2.2.3. Riskitekijät	14
2.3. Muut kardiovaskulaaripäätetapahtumat.....	14
2.3.1. Yleistä	14
2.3.2. Akuutti sydäninfarkti.....	15
2.4. Ehkäisy ja hoito.....	15
2.4.1. Primaaripreventio	15
2.4.2. Sekundaaripreventio.....	16
2.4.3. Antikoagulaatiohoito	16
3. AINEISTON TARKASTELEMINEN TILASTOTIETEELLISIN MENETELMIN	18
3.4. Potilaat ja tutkimusmenetelmät.....	18
3.5. Vasemman eteisen (LA) ja vasemman eteiskorvakkeen (LAA) tilavuuden analyysi.....	19
3.6. Tutkimuksessa käytetyt tilastotieteelliset analyysit	20
3.7. Tulokset.....	21
3.7.1. Tutkimuspopulaatio	21
3.7.2. Riskitekijöiden tilastollinen testaus koko aineiston joukossa	25
4. POHDINTA.....	27
LÄHTEET	31

1. JOHDANTO

Aivoverenkiertohäiriöt (stroke) rasittavat runsaasti terveydenhuoltoa niin Suomessa kuin muualla maailmassa. Aivoverenkiertohäiriö on tila, jossa kudoksen hapensaanti aiheuttaa ohimeneviä tai pitkäaikaisia neurologisia häiriöitä. Tila voi olla seurausta kallon sisäisestä verenvuodosta, kuten lukinkalvonalaisessa vuodossa (subaraknoidaali vuoto eli SAV) ja aivoverenvuodossa (intracranial hemorrhage eli ICH). Useimmin neurologisten oireiden taustalla kuitenkin on aivoja ruokkivien suonten ahtauma tai tukos. Tällaisessa tapauksessa puhutaan iskeemisestä aivoinfarktista tai strokesta. Pitkäkestoisia neurologisia puutosoireita aiheuttavien tilojen lisäksi tunnetaan ohimenevä aivoverenkiertohäiriö eli TIA (transient ischemic attack), joka nimensä mukaisesti ei aiheuta mitään pysyviä neurologisia häiriöitä tai kudოსvaurioita. Aivoverenkiertohäiriöön sairastui Suomessa vuonna 2006 noin 18 500 yli 25-vuotiasta, joista noin 13 100 sairastui ensimmäistä kertaa (Sivenius 2009).

Iskeemisen aivoinfarktin jälkeen potilaalla on hyvin suuri riski saada uusiutuva aivoinfarkti seuraavan kahden viikon aikana. Erityisen suuri riski potilaalla sairastua uudestaan on kyseisen kahden viikon jakson alkupuoliskolla (Yasaka & Yamaguchi ym. 1993). Kohtalainen sairastumisriski jatkuu kuitenkin kolme kuukautta ensimmäisen kohtauksen jälkeen.

Tutkimuksessa selvitettiin sellaisia riskitekijöitä, jotka erityisesti lisäävät potilaan riskiä sairastua uuteen aivoverenkiertohäiriöön tai muuhun päätetapahtumaan potilailla, joilla epäiltiin kliinisin perustein sydänperäistä aivoinfarktia tai TIA:a. Muita päätetapahtumia olivat alaraajatrombit sekä sydäninfarkti. Myös kuolema luettiin tässä tutkimuksessa päätetapahtumaksi. Tutkimuksessa tutkittiin jo tunnettuja aivoverenkiertohäiriöitä tai systeemisiä embolioita lisääviä riskitekijöitä. Uutena mahdollisena embolioita lisäävänä riskitekijänä tutkimuksessa otettiin mukaan sydämen vasemman eteiskorvakkeen suurentunut koko (Taina 2013). Ajatellaan, että suurentuneessa sydämen eteiskorvakkeessa verenvirtaus on heikompaa, jolloin veri pääsee helpommin hyytymään,

mistä seuraa, että verihyytymä kulkeutuu vasemman kammion kautta systeemiseen verenkiertoon emboliana (Al-Saady ym. 1999; Okuyama ym. 2006).

2. AIVOVERENKIERTOHÄIRIÖT JA PÄÄTETAPAHTUMAT

2.1. Aivoverenkiertohäiriöt

2.1.1. Yleistä

Aivoverenkiertohäiriöt voidaan yleisesti luokitella kahteen eri ryhmään: aivohalvauksiin sekä TIA-kohtauksiin. Aivohalvauksia on kahden tyyppisiä, iskeemisiä aivohalvauksia, jotka ovat aivoinfarkteja ja verenvuoto-aivohalvauksia eli hemorraagisia aivohalvauksia, joihin luetaan lukinkalvonalainen vuoto (subaraknoidaalivuoto eli SAV) ja aivoverenvuoto (intracranial hemorrhage eli ICH). Nämä ovat aina vakavia tilanteita ja aiheuttavat neurologisia häiriöitä. Tietyissä tapauksissa potilas kuntoutuu erinomaisesti, mutta toisinaan heikommin. Iskeemisessä aivohalvauksessa aivoverisuoni tukkeutuu ja hemorraagisessa aivohalvauksessa aivoverisuonesta vuotaa verta aivokudokseen. Aivohalvauksesta jää muistoksi aivokudokseen myös jälki, jonka suuruus riippuu iskemian tai verenvuodon laajuudesta (Atula & Mustajoki 2012). Iskeemisen aivoinfarktin osuus aivoverenkiertohäiriöissä on 79 %, aivoverenvuodon osuus on 14 % ja lukinkalvonalaisen vuodon osuus on 7 % (Meretoja ym. 2011). Suomessa aivoverenkiertohäiriöihin sairastuneiden kuolleisuus on 27 % ja seuraavan vuoden aikana uuteen aivoverenkiertohäiriöön sairastuu 13 % (Meretoja ym. 2011).

TIA-kohtaus eli ohimenevä aivoverenkiertohäiriö kestää yleensä alle tunnin ja se voidaan erottaa varmasti aivoinfarktista vain tekemällä kuvantamistutkimus aivoista, sillä se ei jätä iskeemisiä vaurioita aivokudokseen. On kuitenkin hyvä tietää, että lähes yhdelle kymmenestä TIA-potilaasta kehittyy aivoinfarkti viikon kuluttua kohtauksesta ja kolmen kuukauden kuluttua aivoinfarkti kehittyy jopa yhdelle viidestä (Roine & Luisto 2013). Aivoinfarktin sairastaneen uuden aivoinfarktin vuotuinen riski on jopa 20 % (Sivenius 2008).

2.1.2. Etiologia

Aivoinfarktin ja TIA-kohtauksen etiologia on yleensä hyvin samantyyppinen. Monissa tapauksissa aivoinfarkti seuraakin TIA-kohtausta joko lähes välittömästi tai jonkin ajan kuluttua. Aivoinfarkti johtuu yleisesti ottaen joko siitä, että aivoverisuonitautin, kuten suurten suonten ateroskleroosin (40–60 % tapauksista, Käypä hoito 2011), vuoksi verisuoni tukkiutuu eikä veri pääse kiertämään tehokkaasti infarktialueella, minkä seurauksena syntyy iskemia. Toinen tärkeä aivoinfarktin syy on pienten suonten tauti (small vessels disease) (20–35 % tapauksista, Käypä hoito 2011). Kolmas merkittävä aivoinfarktin syntymekanismi on sydäimestä lähtevä verihyytymä (embolia) (15–25 % tapauksista, Käypä hoito 2011), joka kulkeutuu valtimoita pitkin aivoihin. Kun embolia päätyy riittävän pieneen valtimeen tai jää jumiin verisuonen haarautumiskohtaan eikä enää mahdu kulkemaan, se tukkii suonen ja veren pääsy iskemia-alueelle estyy (Atula & Mustajoki 2012). Noin kolmasosa iskeemisistä aivoinfarkteista on sydänperäisen embolisaation aiheuttamia (Roine ym. 2013). Lisäksi tiedetään muita, harvinaisempia aivoinfarktin aiheuttajia, kuten kaulavaltimon dissekaatio ja intrakraniaalisen (aivojen sisäisen) valtimon dissekaatio (Häppölä 2010).

Aivoverenvuoto syntyy, kun veri pääsee valumaan aivoverisuonesta aivokudokseen. Aivokudokseen vuotanut veri saa aikaan painetta aivokudoksessa, ja ne häiritsevät hermoratojen toimintaa. Tapahtumana aivoverenvuoto onkin yleensä aivoinfarktia vakavampi ja siitä toipuminen on epätodennäköisempää. Aivokudoksen sisäisen verenvuodon yleisin aiheuttaja on verenpainetaudin seurauksena pettävä veri-aivo-este, jolloin verisuonen seinämän permeabiliteetti kasvaa. Kudokseen vuotava plasma ja proteiinit hapertavat verisuonen seinämää, jolloin siihen alkaa kehittyä pullistumia, jotka kovan paineen seurauksena lopulta repeävät. Muu aiheuttaja voi olla esimerkiksi aivoverisuonen malformaatio, joka tarkoittaa sitä, että verisuoni on synnynnäisesti epäkehittynyt ja näin ollen herkempi ulkopuoliselle stressille, kuten ohimenevälle verenpaineen nousulle (Roine & Kalimo 2012). Aiheuttajiin luetaan usein myös amyloidangiopatia, jossa amyloidia kertyy verisuonten seinämiin (Utriainen 2013). Tästä seuraa verisuonen seinämän toiminnan heikentyminen (endoteelidysfunktio), joka lisää verisuonen permeabiliteettia.

Lukinkalvonalainen vuoto johtuu useimmiten aneurysmasta. Aneurysma on verisuonen seinämään muodostuva pussimainen rakenne, jonne virtaavaa verta kertyy. Eniten näitä syntyy suurten aivovaltimoiden haarautumiskohtiin. Kun pussimainen rakenne ajan myötä laajenee veren kertyessä sinne, se repeytyy ja veri vuotaa lukinkalvonlaiseen tilaan. Toiseksi yleisin syy lukinkalvonlaiseen vuotoon on verisuonten malformaatio, jota on käsitelty edellisessä kappaleessa (Roine & Kalimo 2012).

2.1.3. Riskitekijät

Aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöitä on tutkittu runsaasti. Ne on jaoteltu tyyppinsä mukaan kolmeen eri luokkaan: 1. sellaisiin, joihin ei voi vaikuttaa, 2. elämäntapatekijöihin ja 3. sairauksiin, joita voidaan lääketieteellisin keinoin hoitaa. Ensimmäiseen luokkaan kuuluvia riskitekijöitä ovat korkea ikä (Seshadri ym. 2006), miessukupuoli (Wolf ym. 1992), perinnöllisyys (Flossmann ym. 2004) sekä musta rotu (Cushman ym. 2008). Toiseen luokkaan kuuluvia riskitekijöitä ovat tupakointi ja ylipaino (Asplund ym. 2009), runsas alkoholin käyttö (Patra ym. 2010), liiallinen suolan käyttö (Strazzullo ym. 2009), vähäinen liikunta (Myint ym. 2007), hormonien käyttö, sekä estrogeenien (Gillum ym. 2000) että anabolisten androgeenien käyttö (Santamarina ym. 2008), pienituloisuus ja matala koulutustaso (Cesaroni ym. 2009) sekä henkinen kuormitus (Surtees ym. 2008). Kolmanteen luokkaan kuuluu riskitekijöitä kuten verenpainetauti ja dyslipidemia (Asplund ym. 2009), diabetes (Beckman ym. 2002), eteisvärinä (Healey ym. 2012), kaulavaltimoahtaus (Autret ym. 1987), kuorsaus ja uniapnea (Yaggi & Mohsenin 2004) sekä infektiot (Manousakis ym. 2009). Näistä yleisimpiä aivoinfarktin ja TIA-kohtauksen riskitekijöitä ovat ikä ja tupakointi sekä verenpainetauti, dyslipidemia ja diabetes (Käypä hoito 2011). Aivoverenvuodon tärkeimmät riskitekijät yllämainituista ovat puolestaan verenpainetauti, runsas alkoholin käyttö ja lisäksi muun muassa kasvaimet (Roine & Juvela 2013).

2.1.4. Oireet

Aivoverenkiertohäiriön oirekuva riippuu siitä, minkälainen häiriö on kyseessä. Yleisin oirekuva, joka esiintyy lähes kaikissa aivoverenkiertohäiriön muodoissa, on äkillinen toispuolinen halvaus, johon liittyy usein myös tuntohäiriöitä ja tasapainohäiriöitä. Aivoverenvuotohäiriöön liittyy usein tajunnan tason heikkenemistä ja oksentelua. Aivoinfarktiin liittyvä oirekuva vaihtelee paljon sen mukaan, missä infarktialue sijaitsee: onko se hemisfäärialueella, kallonpohjasuonten alueella vai pikkuaivoissa (Kulmalahti 2013). TIA-kohtauksen oirekuva muistuttaa aivoinfarktin oirekuvaa, mutta kestää lähes aina alle tunnin. Ilman kuvantamista alle tunnin kestävää oirekuvaa ei tulisi kuitenkaan automaattisesti todeta TIA-kohtaukseksi (Atula & Mustajoki 2012).

2.2. Emboliset päätetapahtumat

2.2.1. Sydämen vasemman eteiskorvakkeen anatomia sekä embolian syntymekanismi

Pääpiirteissään sydän on nelilokeroinen lihas. Sen kanta sijaitsee ylinnä ja siitä lähtevät myös suuret suonet, kuten aortta ja keuhkovaltimorunko. Sydämen kärki suuntautuu alas vasemmalle (Drake ym. 2005). Sydän muodostuu kahdesta eteisestä ja kahdesta kammioista. Veri tulee suuria laskimoita pitkin sydämen eteisiin, joista se siirtyy kammioihin. Kammioista veri siirtyy valtimoihin. Sydämen oikealla puolella on systeemisestä verenkierrosta saapunutta vähähappista verta, joka siirtyy keuhkoverenkiertoon. Sydämen vasemmalla puolella on keuhkoverenkierrosta saapunutta runsashappista verta, joka siirtyy systeemiseen verenkiertoon (Drake ym. 2005).

Sydämen molemmat eteiset jakautuvat sileälihasharjanteen jakamana rakenteellisesti kahteen osaan: sileälihasharjanteen takapuoliseen ja etupuoliseen osaan. Sileälihasharjanteen takapuolinen osa on rakenteellisesti sileäseinäinen ja siihen laskeutuvat keuhkoista tulevat neljä laskimoa. Sileälihasharjanteen etupuolinen osa on

puolestaan trabekuloitunut pectinate -lihasten (musculi pectinati) ansiosta. Tämä trabekuloitunut vasemman eteisen osa jatkuu rakenteellisesti samanlaisena eteiskorvakkeeksi asti. Eteiskorvake on korvan muotoa muistuttava rakenne aivan eteisen pinnalla (Drake ym. 2005).

Embolioita on nestemäisiä, solideja ja kaasumaisia, ja niitä voi muodostaa mikä vain systeemiseen verenkiertoon päätnyt tai siellä oleva materiaali. Tässä tutkimuksessa tutkittiin sydänperäisiä embolioita, jotka ovatkin valtimoembolioista yleisimpiä (n. 80 %) (Mäkinen 2012).

Embolian kehittymisen kannalta tiedetään kolme tekijää, joilla on vaikutusta embolian syntymiseen. Näitä ovat endoteelivaurio, veren pysähtynyt tai turbulentti virtaus ja veren lisääntynyt hyytymistaipumus. Tekijöiden yhteisnimitys on Virchowin triadi. Näiden tekijöiden epänormaali toiminta (dysfunktio) altistaa sille, että verenkierron hyytymistä edistävät tekijät aktivoituvat ja hyytymiskaskadin käynnistyttyä veri pyrkii hyytymään. Tällaisessa tilanteessa ensin muodostuu tromboosi, joka on kiinni verisuonen tai sydämen seinämässä. Kun tromboosimuodostus etenee, siitä irtoaa lopulta verenkiertoon joutuva verihyytymä, embolia (Mäkinen 2012).

Sydänperäinen embolisaatio tarkoittaa sitä, että verihyytymä syntyy sydämessä, yleensä vasemmalla puolella, eteisessä tai kammiossa, ja lähtee sieltä valtimoita pitkin joko keuhkoverenkiertoon (keuhkoembolia) tai systeemiseen verenkiertoon (systeeminen embolia kuten aivoembolia tai alaraajaembolia). Yleensä hyytymän taustalla on jokin sydänsairaus, kuten eteisvärinä. Sydänperäisen embolisaation taustalla voi olla myös muunlaisia tekijöitä, kuten sairastetusta sydäninfarktista johtuva sydämen seinämässä oleva arpi. Arven seurauksena seinämä menettää supistumiskykyään eli liikkuvuuttaan arven kohdalla, jolloin siihen kohtaan voi kehittyä hidastuneen virtauksen vuoksi hyytymä (Kokkonen ym. 2008).

2.2.2. Systeeminen embolinen infarkti

Akuutti alaraajaiskemia syntyy joko embolian tukkiessa valtimon tai valtimonkovettumataudin (ateroskleroosi) seurauksena syntyneen tromboosin vuoksi. Tromboosiin liittyy aina valtimonkovettumatauti, mutta embolia voi tukkia myös terveen suonen. Embolia on lähes aina sydäimestä lähtöisin oleva (75–90 % tapauksista), ja eteisvärinä on sydänperäisen embolian pääasiallinen syy (Kuukasjärvi ym. 1997).

Akuutin alaraajatrombin oirekuvaan kuuluvat raajan tuntopuutos ja lihaskunnon heikkeneminen. Raaja tuntuu usein myös kylmältä, eikä siitä ole löydettävissä pulssia (Kuukasjärvi ym. 1997).

2.2.3. Riskitekijät

Verihyytymän syntyyn altistavia tekijöitä on kahden tyyppisiä, primaarisia sekä hankittuja. Primaariset tekijät ovat sellaisia, jotka ovat olemassa jo henkilön syntyessä. Ne ovat joko yksittäisiä mutaatioita geeneissä tai sellaisia mutaatioita, joita tapaa esiintyä tietyssä suvussa. Hankitut riskitekijät ovat sellaisia, jotka ovat ilmenneet vasta syntymän jälkeen, kuten heparinisaatio, maligniteetit ja DIC-oireyhtymä (Disseminated Intravascular Coagulation eli laajalle levinnyt verisuonensisäinen hyytymisoireyhtymä). Myös tietyt elämäntapatekijät luetaan hankittuihin riskitekijöihin, kuten e-pillerien käyttö, tupakointi ja pitkä paikallaan olo (esimerkiksi vuodelevossa oleminen) (Mäkinen 2012).

2.3. Muut kardiovaskulaaripäätetapahtumat

2.3.1. Yleistä

Niin kutsuttuja kardiovaskulaaripäätetapahtumia eli sydän- ja verisuonipäätetapahtumia ovat muun muassa iskeeminen aivoverenkiertohäiriö, systeeminen embolinen infarkti

sekä akuutti sydäninfarkti. Iskeemisen aivoinfarktin taudinkuva, etiologia sekä riskitekijät on selitetty aiemmin luvussa 2.1. (Mäkinen & Soini 2012).

2.3.2. Akuutti sydäninfarkti

Akuutti sydäninfarkti syntyy, kun sydänlihaksen verenkierto estyy. Tällöin sydämen pumppaustoiminta vaikeutuu, kun sydänlihassolut eivät saa riittävästi happea. Infarkti syntyy useimmiten vasemman kammion suonitusalueelle. Oikean kammion suonitusalueelle osuneeseen iskemiaan liittyy usein oikean kammion hypertrofiaa (Mäkinen & Soini 2012).

Akuutin sydäninfarktin taustalla on yleensä sepelvaltimotaudin aiheuttama kova plakki, joka ajan myötä on kasvanut siten, että se on tukkinut sepelvaltimon ja estänyt veren kulkemisen. Sepelvaltimon tukkeutumista edeltää plakkiruptuura, mikä tarkoittaa sitä, että sepelvaltimon seinämässä oleva plakki on repeytynyt, jolloin veren hyytymistä edistävä kaskadi aktivoituu. Tällöin veri alkaa hyytyä muodostaen plakin kohdalle trombin. Ensioireina esiintyy kovaa rintakipua. Lisäksi voi esiintyä muun muassa oksentelua sekä hikoilua (Mäkinen & Soini 2012).

2.4. Ehkäisy ja hoito

2.4.1. Primaaripreventio

Primaaripreventiolla pyritään ehkäisemään ensimmäisen aivoverenkiertotapahtuman syntyä. Tähän voidaan vaikuttaa vähentämällä riskitekijöiden vaikutusta esimerkiksi hoitamalla mahdollista diabetesta, verenpainetautia sekä dyslipidemiaa (rasva-aineenvaihdintahäiriö). Myös tupakoinnin lopettaminen sekä liiallisen alkoholin käytön vähentäminen, painon pudotus ja liikunnan lisääminen laskevat riskiä saada aivoverenkiertohäiriö (Sivenius 2009).

2.4.2. Sekundaaripreventio

Sekundaaripreventio tulee kyseeseen silloin, kun primaaripreventio on epäonnistunut ja potilas on saanut aivoverenkiertohäiriön. Uuden tapahtuman ehkäisemistä suunniteltaessa on tärkeää selvittää ensimmäisen tapahtuman syntymekanismi. Jos kyseessä on selkeästi sydänperäinen embolisaatio, potilaalle tulee aloittaa pitkäkestoinen antikoagulaatiohoito uusien verihyytymien eli emboloiden synnyn ehkäisemiseksi. Toisaalta jos etiologiana on aivovaltimoiden tai kaulavaltimoiden ateroskleroosi, on syytä aloittaa verihiutaleiden aktivoitumista estävä lääkehoito. Verin hyytymiseen vaikuttavan lääkehoidon lisäksi sekundaaripreventiossa korostuvat myös riskitekijöiden, kuten verenpainetaudin, diabeteksen ja dyslipidemian, hoitotasapaino. Tässä kohtaa myös alkoholin käytön vähentäminen, liikunnan lisääminen, painonhallinta ja tupakoitsijoilla tupakan polton lopettaminen vähentävät riskiä merkittävästi (Sivenius 2009).

2.4.3. Antikoagulaatiohoito

Potilaat, joilla on taipumusta embolioiden muodostumiseen (esimerkiksi eteisvärinäpotilaat), kuuluvat riskiryhmään iskeemisten päätetapahtumien osalta. Jotta pystyttäisiin vähentämään erilaisten iskeemisten päätetapahtumien riskiä, embolioiden muodostuminen olisi ehkäistävä. Embolioita ei muodostu, jos veri pysyy riittävästi liikkeessä. Tämä ei aina toteudu, kuten eteisvärinäpotilailla, joten ratkaisuksi on kehitetty antikoagulaatiohoito (Raatikainen 2012). Antikoagulaatiohoidoista vanhin ja vielä nykyäänkin eniten käytetty hoito on varfariinihoito (Marevan®) (Raatikainen 2012).

Varfariini estää K-vitamiinin pelkistymisen, jolloin siitä riippuvaiset hyytymistekijät eivät aktivoidu. Tällä mekanismilla veren hyytymisaikaa saadaan pidennettyä 2–3-kertaiseksi normaalista. Tämä kuitenkin pätee vain suuremmissa verenvuodoissa. Koska varfariinilla

ei ole vaikutusta verihiutaleisiin, pienet verenvuodot hyytyvät normaalisti verihiutaleiden aktivaation seurauksena (Lassila 2011).

3. AINEISTON TARKASTELEMINEN TILASTOTIETEELLISIN MENETELMIN

3.4. Potilaat ja tutkimusmenetelmät

Tutkimuspopulaatio EMBODETECT-projektiin kerättiin vuosien 2005 ja 2009 välisenä aikana Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) päivystyspoliklinikalle tulleista sellaisista aivoverenkiertohäiriöpotilaista, joilla epäiltiin kliinisin perustein sydänperäistä syytä tai jotka olivat alle 50-vuotiaita. Kaikille tutkimukseen suostuneille potilaille tehtiin samat tutkimukset, jotka olivat sydämen, aortan, kaulavaltimoiden ja pään sisäisten suonten kuvantaminen tietokonetomografialla (TT-tutkimus), perusteellinen kardiologinen tutkimus, johon sisältyivät myös sydämen kaikututkimukset sekä rintakehän että ruokatorven kautta, ja sydämen lyöntien pitkäaikaisrekisteröinti eli Holter-tutkimus. Kolme kuukautta hoitojakson jälkeen potilaat tulivat EMBODETECT-projektin kontrollikäynnille. Potilaita seurattiin 3,5 vuotta tutkimuksen aloituksesta. Tuona aikana heiltä kirjattiin mahdolliset tapahtuneet päätetapahtumat, kuten uusiutunut aivoverenkiertohäiriö, systeeminen embolinen infarkti (joista tärkein oli akuutti alaraajatrombi, myös muut harvinaisemmat arteriapuolen systeemiset embolisaatiot kuten a. mesenterica superiorin trombi, munuaisvaltimotrombi tai pernatrombi otettiin mukaan, jos sellaisia tuli esille), sydäninfarkti tai kuolema.

Kaikkiaan tutkimukseen otettiin 162 tutkimuspotilasta. Myöhemmin näistä karsittiin 13 potilasta teknisten syiden takia, jolloin jäljelle jäi 149 potilasta. Jäljelle jääneiden potilaiden sairaskertomuksien perusteella saatiin lisäksi selville, että 7 potilaalla löydettiin viimeistään tulovaiheen EKG:stä eteisvärinä eivätkä he tämän vuoksi soveltuneet tutkimukseen eettisistä syistä, koska tutkimustulokset eivät olisi vaikuttaneet eteisvärinäpotilaiden hoitopäätöksiin. Kun nämä 7 potilasta suljettiin pois tutkimuksesta, jäljelle jäi 142 potilaan joukko, jota käytettiin tilastotieteellisessä testauksessa. Lisäksi CRP:n osalta tutkimuksesta suljettiin pois 8 potilasta (joista 3 käytti varfariinia ja 5 ei käyttänyt varfariinia), koska heiltä puuttui mitattu CRP-arvo. Ensimmäisessä vaiheessa riskitekijöitä tutkittiin erikseen varfariinia käyttävien potilaiden joukossa ja varfariinia

käyttämättömien potilaiden joukossa. Toisessa vaiheessa riskitekijöitä tutkittiin koko joukossa erottamatta varfariinia käyttävät ja varfariinia käyttämättömät potilaat.

Lähtökohtaisesti tilastollisiin testeihin oli tavoitteena valita ne riskitekijät, jotka antavat lineaarisella regressioanalyysillä (binäärisellä menetelmällä) tilastollisesti merkitsevän tuloksen jommassakummassa ryhmässä, joko varfariinia käyttävien tai varfariinia käyttämättömien ryhmässä, silloin, kun riskitekijät testataan yksitellen. Kriteerinä oli myös se, että tilastollisen merkitsevyyden esiintyessä riskitekijöiden frekvenssin tulee olla vähintään kymmenen ($n \geq 10$).

Seuraavassa vaiheessa tavoitteena oli valita muita riskitekijöitä, jotka antavat samalla menetelmällä tuloksen, joka on mahdollisimman lähellä tilastollista merkitsevyyttä. Kriteerinä oli edelleen se, että riskitekijöiden frekvenssin tulee olla vähintään kymmenen, jotta tulos huomioidaan.

3.5. Vasemman eteisen (LA) ja vasemman eteiskorvakkeen (LAA) tilavuuden analyysi

Kvantitatiivinen kuva-analyysi suoritettiin IDS5:n diagnostisella työasemalla (versio 10.2P4; Sectra Imtec, Linköping, Ruotsi). Varjoaineinjektion seurauksena kaikilla tutkimuspotilailla LAA (left atrial appendage eli vasen eteiskorvake) oli täysin sumentunut. LAA:n sekä LA:n (left antrum eli vasen eteinen) reunat selvitettiin ja pinta-alat laskettiin, minkä jälkeen LAA:n tilavuus laskettiin kertomalla pinta-ala kuvaleikepaksuudella. LAA:n ja LA:n tilavuudet esitetään sellaisenaan, suhteutettuna potilaan pituuteen ja suhteutettuna potilaan kehon pinta-alaan (body surface area eli BSA). Joulukuun 2008 ja heinäkuun 2011 välisenä aikana kerättiin 243 potilasta, joista karsittiin ne, joilla oli yli 50-prosenttinen sepelvaltimotukos, eteisvärinä, korkea verenpaine, munuaisten vajaatoiminta tai pahanlaatuisuuksia (maligniteetteja). Jäljelle jääneistä 124 sopivasta henkilöstä 40:tä (21 miestä; keski-ikä 54 ± 9 vuotta, 32–74 vuotta) käytettiin kontrollipareina samaa sukupuolta oleville potilaille, joilla oli todettu kryptogeeninen (etiologialtaan tuntematon) aivoverenkiertohäiriö tai TIA.

Kontrolliryhmän tilavuuksiin perustuen ylemmät tilavuuden raja-arvot normaalille LAA:lle ovat 10,1 ml (sellaisenaan), 5,9 ml / m (potilaan pituuteen suhteutettuna) ja 5,6 ml / m² (suhteutettuna BSA:n). Samassa järjestyksessä ylemmät raja-arvot normaalille LA:lle ovat 90,4 ml, 43,1 ml / m ja 45,6 ml / m² (Taina ym. 2013).

3.6. Tutkimuksessa käytetyt tilastotieteelliset analyysit

Tutkimusaineistosta kerättiin kaikki 3,5-vuoden seurantajaksolla potilaille tapahtuneet päätetapahtumat ja kuolemat. Lisäksi otettiin selville, mitä yleisesti tiedossa olevia sydän- ja verenkiertoelimistölle haitallisia sekä aivoverenkiertohäiriöille altistavia riskitekijöitä potilailla oli sillä hetkellä, kun he saapuivat KYS:n päivystyspoliklinikalle. Tiedot syötettiin SPSS-ohjelmaan (IBM SPSS Statistics 19.0).

Riskitekijöiden assosiaatiota päätetapahtumiin tutkittiin. Analyysi tehtiin binäärisen logistisen regressioanalyysin avulla. Päätetapahtuma oli kaksiluokkainen. Tällä tarkoitetaan, että tapahtuma oli tapahtunut tai ei ollut tapahtunut. Päätetapahtumiksi luettiin uusiutunut aivoinfarkti tai TIA, aivoverenvuoto tai lukinkalvonalainen vuoto, alaraajainfarkti, akuutti sydäninfarkti tai epästabiili angina pectoris (UAP) sekä kuolema. Riskitekijöitä olivat ikä, ylipaino (BMI ≥ 25), tupakointi, herkkä CRP (C-reaktiivinen proteiini) (CRP ≥ 3) (Nozue ym. 2013) ja suurentunut vasemman eteiskorvakkeen koko (LAA $\geq 5.6\text{mL/m}^2$). Viidenneksi riskitekijäksi valittiin sukupuoli (Wolf ym. 1992).

Ennen logistista regressioanalyysiä tehtiin bivariaattianalyysi jokaisen riskitekijän ja päätetapahtuman assosiaation tutkimiseksi erikseen. Lopulliseen logistiseen regressioanalyysiin valittiin tekijät, jotka olivat tilastollisesti merkitseviä tai lähellä tilastollisen merkitsevyyden rajaa. Tulokset testattiin t-testillä (Independent Samples T-test). Lisäksi testattiin CRP:n merkitys myös sen tarkkaa arvoa käyttäen Mann-Whitneyn U-testiä (Independent-Samples Mann-Whitney U Test).

3.7. Tulokset

3.7.1. Tutkimuspopulaatio

Taulukosta 1 havaitaan, että varfariinia käyttävistä 56 potilaasta 12 (21 %) koki 3,5 vuoden seuranta-aikana vähintään yhden päätetapahtuman. Varfariinia käyttämättömillä potilailla vastaava osuus oli 26 potilasta 86 potilaasta (30 %). Koko populaatiosta päätetapahtuman tai -tapahtumia koki 38 potilasta 142 potilaasta (27 %). Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,249$).

TAULUKKO 1. Päätetapahtuman saaneiden potilaiden määrä varfariinin saannin mukaan luokiteltuna.

ONKO SAANUT PÄÄTETAPAHTUMAN	VARFARIINIA KÄYTTÄVÄT	VARFARIINIA KÄYTTÄMÄTTÖMÄT	KAIKKI
EI	44 (78,6)	60 (69,8)	104 (73,2)
ON	12 (21,4)	26 (30,2)	38 (26,8)
YHTEENSÄ	56 (100,0)	86 (100,0)	142 (100,0)
Luvut ovat ilmoitettu muodossa n (%)			

TAULUKKO 2. Potilaiden lukumäärät ja prosenttiluvut kutakin riskitekijää kohti.

RISKITEKIJÄ		VARFARIINIA KÄYTTÄVÄT	VARFARIINIA KÄYTTÄMÄTTÖ- MÄT	KAIKKI
miessukupuoli		36 (64,3)	55 (64,0)	97 (68,3)
tupakointi	tupakoi	14 (25,0)	24 (27,9)	38 (26,8)
	lopettanut	0 (0,0)	7 (8,1)	7 (4,9)
ylipaino		37 (66,1)	68 (79,1)	105 (73,9)
korkea CRP		26 (46,4)	26 (30,2)	52 (36,6)
suurentunut LAA		40 (71,4)	41 (47,7)	81 (57,0)
Luvut ovat ilmoitettu muodossa n (%)				

Taulukossa 2 on esitetty testeissä analysoidut riskitekijät sekä niiden esiintyvyys erikseen varfariinia käyttävien ryhmässä, varfariinia käyttämättömien ryhmässä ja koko populaatiossa. Esimerkiksi miessukupuoli lisää riskiä, joten miesten lukumäärä on kirjattu.

Muilta osin on ilmoitettu niiden potilaiden lukumäärät, jotka tupakoivat, ovat lopettaneet tupakoinnin, ovat ylipainoisia, joilla on riskiä lisäävä korkea CRP-arvo ja joilla oli todettu suurentunut vasen eteiskorvake.

Taulukosta 3 nähdään, että ainoa taustamuuttuja, joka yhdistyi lisääntyneeseen riskiin saada päätetapahtuma, oli kohonnut herkkä CRP-arvo varfariinia käyttämättömien potilaiden ryhmässä ($p = 0,005$). Varfariinia käyttävien potilaiden ryhmässä tilastollista merkitsevyyttä ei esiintynyt ($p = 0,788$). Bivariaattianalyysissä suuntaa antava yhteys päätetapahtumiin, mutta ei kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä, todettiin tupakoinnilla varfariinia käyttämättömien potilaiden aineistossa ($p = 0,150$). Sama yhteys havaittiin ylipainolla, varfariinia käyttävillä potilailla ($p = 0,191$) ja suurentuneella LAA:n koolla varfariinia käyttämättömillä potilailla ($p = 0,114$).

TAULUKKO 3. Jokaisen riskitekijän regressiokerroin, p-arvo ja vaara-suhde testattuna itsenäisesti lineaarisella regressioanalyysillä.

VARFARIININ KÄYTTÖ	RISKITEKIJÄ	REGRESSIO-KERROIN	p-arvo	VAARA-SUHDE
KYLLÄ	miessukupuoli	-,636	,387	,529
	tupakoi	,531	,455	1,700
	ylipaino	-,869	,191	,419
	kohonnut CRP	,182	,788	1,200
	suurentunut LAA	-,230	,758	,795
EI	miessukupuoli	,629	,210	1,875
	tupakoi	1,179	,150	3,250
	lopettanut	1,386	,122	4,000
	ylipaino	,515	,409	1,674
	kohonnut CRP	-1,430	,005	,239
	suurentunut LAA	,770	,114	2,159
Muuttujat, joita testattiin, mutta ei otettu mukaan muihin testeihin: aortan kaaren plakki, suurentunut vasen eteinen (LA), kaulasuoniahtauma, sydämen arpi, ejektiofraktio.				

TAULUKKO 4. Lineaarinen regressioanalyysi (binäärisellä menetelmällä) kaikkien testeihin valittujen riskitekijöiden kesken. Varfariinia käyttävät ja varfariinia käyttämättömät on analysoitu erikseen.

VARFARIININ KÄYTTÖ	RISKITEKIJÄ	REGRESSIO-KERROIN	p-arvo	VAARA-SUHDE
KYLLÄ	miessukupuoli	-1,076	,218	,341
	tupakoi	,291	,714	1,338
	ylipaino	-,826	,269	,438
	kohonnut CRP	,349	,633	1,417
	suurentunut LAA	-,415	,645	,661
EI	miessukupuoli	,944	,114	2,570
	tupakoi	1,573	,123	4,822
	lopettanut	1,652	,116	5,215
	ylipaino	,297	,663	1,346
	kohonnut CRP	-1,282	,020	,278
	suurentunut LAA	,693	,205	2,000

Valitut viisi riskitekijää testattiin yhdessä lineaarisella regressioanalyysillä (taulukko 4), jolloin CRP oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,020$) varfariinia käyttämättömien joukossa, kun muilla riskitekijöillä tällä aineistolla tässä testissä havaittu tilastollista merkitsevyyttä. Varfariinia käyttävien joukossa CRP:llä puolestaan ei ollut tilastollista merkitsevyyttä ($p = 0,633$).

Monimuuttuja-analyysissä ainoa tilastollisesti merkitsevä havainto varfariinia käyttämättömillä oli kohonnut CRP-arvo ($p = 0,008$), joka oli tilastollisesti merkitsevä testattuna sekä tarkalla arvolla että dikotomisoidulla arvolla. Monimuuttuja-arvon tulos on esitetty taulukossa 5.

TAULUKKO 5. Taulukon 4 testin tulos testattuna T-testillä. Tarkka CRP testattu Mann-Whitneyn U-testillä.

VARFARIININ KÄYTTÖ	RISKITEKIJÄ	p –arvo
KYLLÄ	miessukupuoli	,375
	tupakoi	,461
	ylipaino	,191
	kohonnut CRP (dikotomisoidulla arvolla)	,793
	kohonnut CRP (tarkalla arvolla)	,835
	suurentunut LAA	,763
EI	miessukupuoli	,238
	tupakoi	,413
	ylipaino	,411
	kohonnut CRP (dikotomisoidulla arvolla)	,008
	kohonnut CRP (tarkalla arvolla)	,008
	suurentunut LAA	,111

TAULUKKO 6. Lineaarinen regressioanalyysin tulos ilman herkän CRP:n itsenäistä vaikutusta varfariinia käyttävien ja varfariinia käyttämättömien potilaiden ryhmässä.

VARFARIININ KÄYTTÖ	RISKITEKIJÄ	REGRESSIO-KERROIN	p-arvo	VAARA-SUHDE
KYLLÄ	miessukupuoli	-,569	,451	,566
	tupakoi	,200	,793	1,221
	ylipaino	-,793	,270	,453
	suurentunut LAA	-,011	,988	,989
EI	miessukupuoli	,952	,089	2,590
	tupakoi	1,716	,056	5,560
	lopettanut	1,726	,066	5,617
	ylipaino	,272	,681	1,313
	suurentunut LAA	,906	,084	2,476

Seuraavaksi testattiin varfariinia käyttävät ja varfariinia käyttämättömät potilaat erikseen lineaarisella regressioanalyysillä (binäärisellä menetelmällä) siten, että poistettiin CRP-riskitekijän itsenäinen vaikutus (taulukko 6). Tällä tavoin hyvin lähelle tilastollista merkitsevyyttä ($p < 0,1$) varfariinia käyttämättömien ryhmässä pääsivät riskitekijöistä

sukupuoli ($p = 0,089$), tupakointi ($p = 0,056$) tai aiempi tupakointi ($p = 0,066$) sekä suurentunut LAA:n koko ($p = 0,084$). Varfariinia käyttämättömillä vain ylipainolla ei havaittu tilastollista merkitsevyyttä ($p = 0,681$). Varfariinia käyttävien ryhmässä yhdelläkään riskitekijällä ei havaittu tilastollista merkitsevyyttä uusien päätetapahtumien tai kuoleman suhteen.

3.7.2. Riskitekijöiden tilastollinen testaus koko aineiston joukossa

Toisessa vaiheessa yhdistettiin varfariinia käyttävät ja varfariinia käyttämättömät potilaat yhdeksi populaatioksi. Vertailtavuuden vuoksi testit tehtiin koko populaatiolle samoilla riskitekijöillä, jotka oli valittu ensimmäisessä vaiheessa. Tuloksista (taulukko 7) voidaan havaita, että koko populaation kesken ei herkän CRP:n ($p = 0,104$) osalta ole havaittavissa samanlaista tilastollista merkitsevyyttä kuin varfariinia käyttämättömien joukossa havaittiin. Koko populaatiossa lähimmäksi tilastollista merkitsevyyttä nousevat tupakointi ($p = 0,075$) sekä aiempi tupakointi ($p = 0,086$). Muiden riskitekijöiden tulokset ovat jo selkeästi kauempana tilastollisesta merkittävydestä.

TAULUKKO 7. Lineaarinen regressioanalyysi (binäärisellä menetelmällä) kaikkien testeihin valittujen riskitekijöiden kesken koko populaatiossa.

RISKITEKIJÄ	REGRESSIOKERROIN	p-arvo	VAARA-SUHDE
miessukupuoli	,193	,663	1,213
tupakoi	1,673	,075	5,327
lopettanut	1,659	,086	5,255
ylipaino	-,187	,686	,829
kohonnut CRP	-,658	,104	,518
suurentunut LAA	,539	,192	1,715

Viimeisessä vaiheessa tarkasteltiin riskitekijöiden merkityksiä koko populaatiossa ilman herkän CRP:n tuomaa itsenäistä vaikutusta (taulukko 8). Tupakointi oli suuntaa antavasti tilastollisesti merkitsevä riskitekijä ($p = 0,055$), myös aiemmin esiintynyt tupakointi ($p = 0,091$) ja eteiskorvakkeen suurentunut koko olivat lähellä tilastollista merkitsevyyttä ($p = 0,129$).

TAULUKKO 8. Lineaarinen regressioanalyysi (binäärisellä menetelmällä) ilman herkän CRP:n itsenäistä vaikutusta koko populaatiossa.

RISKITEKIJÄ	REGRESSIOKERROIN	p-arvo	VAARA-SUHDE
miessukupuoli	,350	,412	1,419
tupakoi	1,591	,055	4,909
lopettanut	1,464	,091	4,321
ylipaino	-,230	,613	,794
suurentunut LAA	,609	,129	1,839

4. POHDINTA

Aivoverenkiertohäiriöiden ja TIA-kohtausten riskitekijöitä on tutkittu runsaasti. Sellaisten riskitekijöiden vaikutuksia, joita voidaan lääketieteellisesti hoitaa, pyritään minimoimaan säätämällä potilaalle oikeanlainen hoito esimerkiksi verenpainetautiin. Toisaalta on riskitekijöitä, joihin lääkehoito ei auta, kuten alkoholin runsas käyttö tai tupakointi, ja tällöin pyritään elämäntapaohjauksella poistamaan nämä riskitekijät erityisesti niissä tapauksissa, joissa potilaalla on esimerkiksi voimakas geneettinen taipumus verenkiertohäiriöille.

Kun potilas päätyy päivystyspoliklinikalle iskeemisen aivoverenkiertohäiriön tai TIA-kohtauksen vuoksi, tarkoitus olisi pystyä selvittämään tilaan johtaneet terveydelliset ja elämäntapaan liittyvät tekijät. Usein etiologia saadaankin selville, mutta ei aina, jolloin tilaan johtanutta syytä kutsutaan kryptogeeniseksi. Tavoitteena olisi myös pystyä ennustamaan potilaan mahdollisia tulevia aivotapahtumia tai muita päätetapahtumia erityisesti silloin, kun tilaan johtanutta etiologiaa ei ole saatu selvitettyä, sen perusteella millaisia riskitekijöitä potilaalla on ja mitkä riskitekijät erityisesti ennustavat tapahtuman uusiutumista. Tällä tavoin voitaisiin ehkäistä mahdollisia tulevia tapahtumia.

Tämä tutkimus tutki Kuopion yliopistollisen sairaalan päivystyspoliklinikalle iskeemisen aivoverenkiertohäiriön tai TIA-kohtauksen seurauksena tulneiden potilaiden, joilla epäiltiin sydänperäistä syytä, riskitekijöitä ja niiden merkitystä sekä uusissa aivoverenkiertohäiriötapauksissa että iskeemistä aivoverenkiertohäiriötä tai TIA-kohtausta seuranneissa alaraajainfarkteissa, kardiovaskulaaritapahtumissa (akuutti sydäninfarkti ja epästabiili angina pectoris) ja kuolemissa. Potilaita tutkittiin aluksi kahdessa ryhmässä niin, että antikoagulaatiohoitoa saavat potilaat jaettiin varfariinia käyttävien ryhmään ja antikoagulaatiohoitoa saamattomat potilaat varfariinia käyttämättömien ryhmään. Tämä jako tehtiin, koska varfariini-lääkitystä käyttävien henkilöiden veren hyytymisnopeus on hitaampi kuin varfariinilääkitystä käyttämättömien henkilöiden. Tästä seuraa se, että embolioiden kehittymisen todennäköisyyttä ja etiologiaa olisi hyvä tutkia erikseen varfariinia käyttävien ja varfariinia käyttämättömien osalta. Lopuksi samat testit suoritettiin koko aineistossa ilman mitään ryhmäjakoja.

Tulokset olivat mielenkiintoisempia tutkittaessa varfariinia käyttäviä potilaita ja varfariinia käyttämättömiä potilaita erikseen kuin tutkittaessa koko populaatiota. Tosin tilastollisesti merkitseviä tutkimustuloksia (tai edes lähellä tilastollista merkittävyyttä olevia tutkimustuloksia) saatiin ainoastaan varfariinia käyttämättömien potilaiden ryhmästä.

Tässä aineistossa esille nousi erityisesti varfariinia käyttämättömien potilaiden joukossa suuren merkityksen saanut herkkä CRP. Tehtyjen testien perusteella kohonnut CRP olisi merkittävä riskitekijä uusille päätetapahtumille. Varfariinia käyttävien potilaiden joukossa ei vastaavaa merkitsevyyttä havaittu, mihin saattaa vaikuttaa varfariinia käyttävien potilaiden joukon pienuus. Oli kuitenkin mielenkiintoista huomata, että poistettaessa CRP:n itsenäinen merkitys tuloksista voidaan havaita sekä miessukupuolen että tupakoinnin (sekä tupakan polttajien että sen lopettaneiden) ja suurentuneen vasemman eteiskorvakkeen, merkityksen kasvaminen lähes tilastollisesti merkitseväksi. Tämä tulos voidaan mahdollisesti perustella sillä, että kohonnut CRP on oletettavasti seurausta muista tekijöistä, jotka puolestaan lisäävät riskiä saada sydän- ja verenkiertoelimistön häiriöitä. Esimerkiksi tupakoinnin tiedetään olevan yksi aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijöistä (Asplund ym. 2009). Se todennäköisesti lisää elimistön yleistä tulehdustilaa, jolloin plasman CRP kohoaa. Merkityksellistä on, että testattaessa CRP:n dikotomisoitu arvo (CRP joko on kohonnut tai ei ole kohonnut) t-testillä (Independent Samples T Test) saadaan varfariinia käyttämättömien joukossa tilastollisesti merkitsevä tulos ($p = 0,008$) ja testattaessa CRP:n tarkka arvo vastaavasti, mutta käyttäen sille sopivaa Mann-Whitneyn U-testiä saadaan täysin sama tilastollisesti merkitsevä tulos $p = 0,008$.

Vaikka ylipaino riskitekijänä antoi ensimmäisessä testissä viitteitä siitä, että sillä voisi olla merkitystä uusintatapahtumien riskitekijänä, se ei kuitenkaan lopullisissa testeissä antanut mitään sellaista viitettä. Toisaalta tiedetään, että ylipainoisilla on elimistössään lievä, mutta jatkuva tulehduksellinen tilanne, mikä nostaa myös plasman CRP:tä (Wang & Nakayama 2010). Siitä huolimatta ylipainon merkitsevyys ei juuri kohonnut, vaikka CRP poistettiin testistä itsenäisenä tekijänä. Toisaalta jatkotutkimuksia ajatellen suurentuneen vasemman eteiskorvakkeen merkitsevyys nousi lähelle tilastollisen merkitsevyyden rajaa, kun CRP ei ollut mukana itsenäisenä muuttujana testissä. Olisikin mielenkiintoista tutkia lisää sitä, nostaako suurentunut vasen eteiskorvake elimistön yleistä tulehdustilaa vai ei.

Jos nostaa, niin millä mekanismeilla ja pystytäänkö sitä käyttämään potilaiden riskikartoituksessa hyväksi. Toinen havainto oli, että suurentuneella vasemmalla eteiskorvakkeella näyttäisi olevan merkitystä vain ja ainoastaan varfariinia käyttämättömien potilaiden ryhmässä eikä lainkaan varfariinia käyttävien potilaiden ryhmässä.

Tutkimuksessa ei havaittu vahvoja tulevia tapahtumia ennustavia tekijöitä. Monet tutkittavat tekijät eivät osoittautuneet tilastollisesti merkitseviksi riskitekijöiksi. On kuitenkin huomattava, että tutkimusaineisto oli melko suppea (142 potilasta) ja tulokset saattaisivat muuttua huomattavasti ja tilastollisia merkittävyksiä saattaisi ilmetä, jos samanlainen tutkimus suoritettaisiin laajemmalla aineistolla. Tähän tutkimukseen jäi ottamatta sellaisia riskitekijöitä, joilla todellisuudessa saattaa olla merkitystä uusien päätetapahtumien riskitekijöinä. Niitä ei kuitenkaan tähän tutkimukseen voitu ottaa mukaan havaintojen vähäisyyden vuoksi. Esimerkiksi kaulasuonten yli 50-prosenttinen ahtauma antoi alkutesteissä tilastollisesti merkitsevän tuloksen ainakin toisessa ryhmässä (varfariinia käyttävät / varfariinia käyttämättömät), mutta havaintojen lukumäärän jäädessä alle kymmeneen ei muuttujaa voitu sisällyttää lopulliseen testaukseen. Toisaalta tutkimukseen otettiin mukaan yhdeksi muuttujaksi hieman epäselvästi luokiteltu tupakointi. Tupakoimattomien luokkaan oli luokiteltu kahdenlaisia potilaita: sellaisia, jotka olivat haastattelussa kertoneet, etteivät tupakoi, ja sellaisia, joilta syystä tai toisesta ei asiaa oltu kysytty.

Tutkimusasetelmassa merkittävin rajoittava tekijä on jako antikoagulaatiohoitoa saaviin ja sitä saamattomiin potilaisiin. Jako tehtiin siten, että siinä huomioitiin ainoastaan tilanne sillä hetkellä, kun potilas kotiutui hoitojaksoltaan, jolla oli osallistunut EMBODETECT-projektiin. Kuitenkin potilaita seurattiin 3,5 vuoden ajan päätetapahtumien osalta. Seurantajakson aikana tapahtuneita muutoksia antikoagulaatiohoidon suhteen (hoidon lopetus, hoidon aloitus tai hoidon keskeytyminen tietyn ajanjakson ajaksi) ei ole tiedossa eikä siten huomioitu, millä saattaa olla merkitystä tutkimuksen tulokseen.

Tulevaisuutta ajatellen olisi tärkeä saada selville sellaisia riskitekijöitä, joilla voitaisiin kartoittaa iskeemisen aivoverenkiertohäiriön tai TIA-kohtauksen takia hoitoon tulevien

potilaiden ennustetta, jotta voitaisiin tehokkaammin ehkäistä tulevia aivoverenkiertohäiriöitä. Selvittäminen kuitenkin vaatii laajemman tutkimuspopulaation jotta saatuja tuloksia voitaisiin yleistää.

LÄHTEET

Al-Saady NM, Obel OA & Camm AJ. Left Atrial Appendage: Structure, Function and Role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82:547-54.

Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, Cesana G, Dallongeville P, Evans A, Ferrières J, Haas B, Jorgensen T, Tamosiunas A, Vanuzzo D, Wiklund PG, Yarnell J, Kuulasmaa K & Kulathinal S. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke* 2009;40:2319-26.

Atula S & Mustajoki P. Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA). Teoksessa Lääkärikirja Duodecim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 16.1.2012. (Luettu 16.8.2013.)
http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00591

Atula S & Mustajoki P. Tietoa potilaalle: Aivohalvaus (aivoinfarkti ja aivoverenvuoto). Teoksessa Lääkäriin Käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 16.1.2012. (Luettu 1.7.2013).
http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=dlk00001&p_haku=Risto O. Roine. aivohalvaus

Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand P & de Boissvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987;1:888-90.

Beckman JA, Creager MA & Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;15;287:2570-81.

Cesaroni G, Agabiti N, Forastiere F & Perucci CA. Socioeconomic differences in stroke incidence and prognosis under a universal healthcare system. *Stroke* 2009;40:2812-9.

Cushman M, Cantrell RA, McClure LA, Howard G, Prineas RJ, Moy SC, Temple EM & Howard VJ. Estimated 10-year stroke risk by region and race in the United States: geographic and racial differences in stroke risk. *Ann Neurol* 2008;64:507-13.

Drake RL, Vogl W & Mitchell AWM. 2010;177-204. Gray's Anatomy for Students. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.

Flossmann E, Schulz UG & Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:212-27.

Gillum LA, Mamidipudi SK & Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:72-8.

Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES & Hohnloser SH. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120-129.

Häppölä O. Aivoinfarktin muu etiologia (paitsi aivoverisuonten ateroskleroosi). Teoksessa Lisätietoa aiheesta. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 16.11.2010. (Luettu 13.8.2013.)
http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=nix00606

Kokkonen J, Mustonen P & Roine R. Sydänperäiset aivoverenkiertohäiriöt. Teoksessa Kardiologian oppikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 1.10.2008. (Luettu 4.7.2013.)
http://www.terveysportti.fi/dtk/oppi/koti?p_artikkeli=kar00032&p_haku=sydänperäinen embolia

Kulmalahti A. Sydänperäisen aivoinfarktin kliiniset oireet. Opinnäytetyö. Itä-Suomen yliopisto. Lääketieteen laitos. 07/2013.

Kuukasjärvi P, Salenius J-P & Riekkinen H. 1997;113(1):31. Akuutti Alaraajaiskemia. Teoksessa Lääketieteellinen Aikakauskirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Käypä hoito –suositus. 2011. Aivoinfarktin Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 11.1.2011. (Luettu 13.8.2013.)

http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=hoi50051#s6

Lassila R. Varfariinihoito. Teoksessa Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 21.11.2011. (Luettu 15.7.2013.)

http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=ykt00151&p_haku=antikoagulaatiohoito

Manousakis G, Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Levine RL. The interface between stroke and infectious disease: infectious diseases leading to stroke and infections complicating stroke. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009;9(1):28-34.

Meretoja A, Roine R, Kaste M., Linna M, Juntunen M, Erilä T, Hillbom M, Marttila R, Rissanen A, Sivenius J & Häkkinen U. Trends in Treatment and Outcome of Stroke Patients in Finland from 1999 to 2007. PERFECT Stroke, a Nationwide Register Study. Ann Med. 2011;43 Suppl 1:S22-30. doi: 10.3109/07853890.2011.586361.

Myint PK, Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN, Welch AA, Bingham SA, Wareham NJ & Khaw KT. Physical health-related quality of life predicts stroke in the EPIC-Norfolk. Neurology 2007;69:2243-8

Mäkinen M. Embolia. Teoksessa Patologian oppikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 2.2.2012. (Luettu 3.7.2013.)

http://www.terveysportti.fi/dtk/oppi/koti?p_artikkeli=pat00182&p_haku=Embolia

Mäkinen M & Soini Y. Akuutti sydäninfarkti. Teoksessa Patologian oppikirja. Päivitetty 2.2.2012. (Luettu 1.7.2013.)

http://www.terveysportti.fi/dtk/oppi/avaa?p_artikkeli=pat00216

Nozue T, Fukui K, Yamamoto S, Kunishima T, Umezawa S, Onishi Y, Tohyama S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Hibi K, Sozu T, Terashima M & Michishita I. C-Reactive Protein and Future Cardiovascular Events in Statin-Treated Patients with Angina Pectoris: The Extended TRUTH Study: J Atheroscler Thromb. Julkaistu sähköisesti 8.6.2013.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748166>

Okuyama H, Hirano O, Liu L, Takeishi Y, Kayama T & Kubota I. Higher Levels of Serum Fibrin-Monomer Reflect Hypercoagulable State and Thrombus Formation in the Left Atrial Appendage in Patients with Acute Ischemic Stroke. Circ J. 2006;70:971-6.

Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S & Rehm J. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2010;10:258.

Raatikainen P. Antikoagulaationhoidon aiheet ja toteutus etesivärinässä. Teoksessa Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 18.5.2012. (Luettu 15.7.2013.)

http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=ykt00115&p_haku=antikoagulaatiohoito

Roine R, Juvela S & Luisto M. Aivoverenvuoto. Teoksessa Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 13.6.2013. (Luettu 1.7.2013.)

http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=ykt00891&p_haku=Risto O. Roine. aivohalvaus

Roine S & Kalimo H. Kallonsisäiset verenvuodot. Teoksessa Patologian oppikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 2.2.2012. (Luettu 1.7.2013.)

http://www.terveysportti.fi/dtk/oppi/koti?p_artikkeli=pat00777&p_haku=aivoverenvuoto etiologia

Roine R & Luisto M. TIA. Teoksessa Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 17.5.2013. (Luettu 1.7.2013.)

http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=ykt00888&p_haku=Risto O. Roine. aivohalvaus

Santamarina RD, Besocke AG, Romano LM, Ioli PL & Gonorazky SE. Ischemic stroke related to anabolic abuse. Clin Neuropharmacol 2008;31:80-5.

Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB & Wolf PA. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. Stroke 2006;37:345-50.

Sivenius J. Aivoverenkiertohäiriöt. Teoksessa Sairauksien ehkäisy. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 19.1.2009. (Luettu 3.7.2013.)

http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=seh00006

Sivenius J. TIA- ja aivoinfarktipotilaan antitromboottinen lääkehoito. Teoksessa Suomen lääkärilehti 2008;63(47):4087-4093. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB & Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. BMJ 2009;339:b4567.

Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA & Khaw KT. Psychological distress, major depressive disorder, and risk of stroke. Neurology 2008;70:788-94.

Taina M, Vanninen R, Hedman M, Jäkälä P, Kärkkäinen S, Tapiola T & Sipola P. Left Atrial Appendage Volume Increased in More than Half of Patients with Cryptogenic Stroke: Lähetetty julkaistavaksi.

Utriainen M. CD40-Reseptorin poiston vaikutus luuydinperäisten solujen migraatioon ja toimintaan alzheimerin taudissa. Tutkielma. Itä-Suomen Yliopisto. A. I. Virtanen -instituutti / neurobiologia 2013.

Wang Z & Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease: Mediators Inflamm. 2010; 2010: 535918.

Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ & Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. Stroke 1992;23:1551-5.

Yaggi H & Mohsenin V. Obstructive sleep apnea and stroke. Lancet Neurol 2004;3:333-42.

Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, Sawada T, Shichiri M & Omae T. Clinical Features of Recurrent Embolization in Acute Cardioembolic Stroke. Stroke 1993;24:1681-1685.